



日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1999年 6月16日

出願番号
Application Number:

平成11年特許願第169419号

出願人
Applicant(s):

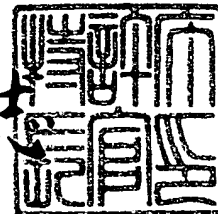
味の素株式会社

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

1999年 8月17日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平11-3057764

【書類名】 特許願

【整理番号】 P6616AJ

【提出日】 平成11年 6月16日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A23L 1/236

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

 【氏名】 網野 裕右

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

 【氏名】 湯沢 和子

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

 【氏名】 竹本 正

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

 【氏名】 中村 良一郎

【特許出願人】

 【識別番号】 000000066

 【氏名又は名称】 味の素株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100080229

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 石田 康昌

 【電話番号】 045-476-1131

【選任した代理人】

【識別番号】 100080816

【弁理士】

【氏名又は名称】 加藤 朝道

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成10年特許願第264252号

【出願日】 平成10年 9月18日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 059042

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9803677

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

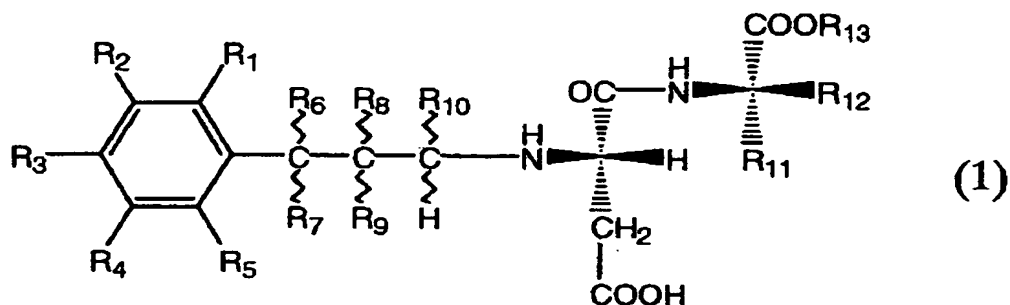
【発明の名称】 N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体及び
甘味剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式（1）で示されるN-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体（塩の形態にあるものを含む。）。

【化 1】



上記一般式（1）中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ相互に独立して、水素原子、水酸基、炭素数が1から3のアルコキシ基、炭素数が1から3のアルキル基及び炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基から選ばれる置換基を、又は R_1 と R_2 とは、若しくは R_2 と R_3 とは一緒になってメチレンジオキシ基を、それぞれ表す。

但し、ここで R_1 と R_2 とが、又は R_2 と R_3 とが一緒になってメチレンジオキシ基を表す場合、 R_4 、 R_5 及び一緒にならない場合の R_1 又は R_3 はそれぞれ相互に独立していて前記置換基の何れかを表す。

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} はそれぞれ相互に独立して、水素原子及び炭素数が1から3のアルキル基から選ばれる置換基を、又は R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} から選ばれる任意の2つの置換基は一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基を、それぞれ表す。

但し、ここで R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} から選ばれる任意の2つが一緒になって炭素数1から5のアルキレン基を表す場合、その選ばれた2つ以外の置換基

はそれぞれ相互に独立していて前記置換基の何れかを表す。

R_{11} は水素原子、ベンジル基、*p*-ヒドロキシベンジル基、シクロヘキシルメチル基、フェニル基、シクロヘキシル基、フェニルエチル基及びシクロヘキシルエチル基から選ばれる置換基を、 R_{12} は水素原子及び炭素数が1から3のアルキル基から選ばれる置換基を、及び R_{13} は炭素数が1から4のアルキル基から選ばれる置換基を、それぞれ表す。

但し、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} の全てが同時に水素原子を表す誘導体、 R_6 がメチル基を、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が同時に水素原子を、 R_{11} がベンジル基又は*p*-ヒドロキシベンジル基をそれぞれ表す誘導体、並びに R_2 がメトキシ基を、 R_3 が水酸基を、 R_{10} がメチル基を、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 が同時に水素原子を、 R_{11} がベンジル基又は*p*-ヒドロキシベンジル基を、それぞれ表す誘導体は除かれる。

【請求項2】

式中、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項3】

式中、 R_2 が水酸基であり、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項4】

式中、 R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項5】

式中、 R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項6】

式中、 R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がp-ヒドロキシベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項7】

式中、 R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がシクロヘキシルメチル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項8】

式中、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項9】

式中、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項10】

式中、 R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項11】

式中、 R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項12】

式中、 R_2 がメチル基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項1記載の誘導体。

【請求項13】

式中、 R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R

7、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_8 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 1 4】

式中、 R_1 が水酸基であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 1 5】

式中、 R_1 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 1 6】

式中、 R_1 が水酸基であり、 R_3 がメチル基であり、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 1 7】

式中、 R_2 と R_3 とが一緒になってメチレンジオキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 1 8】

式中、 R_2 がメチル基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 1 9】

式中、 R_2 がメチル基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 2 0】

式中、 R_2 が水酸基であり、 R_3 がメチル基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} が

ベンジル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 2 1】

式中、 R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 と R_7 とが一緒になってテトラメチレン基であり、 R_{11} がベンジル基であり、 R_{13} がメチル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 2 2】

式中、 R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_7 がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基であり、 R_{13} がエチル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 2 3】

式中、 R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、及び R_{10} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 、 R_{12} 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 2 4】

式中、 R_6 と R_7 の置換基が異なる場合、 R_6 が結合する炭素原子の立体配置が (R)、(S) 及び (RS) の何れかである請求項 1 ～ 7 及び 1 2 何れか記載の誘導体。

【請求項 2 5】

式中、 R_8 と R_9 の置換基が異なる場合、 R_8 が結合する炭素原子の立体配置が (R)、(S) 及び (RS) の何れかである請求項 1 及び 1 3 何れか記載の誘導体。

【請求項 2 6】

式中、 R_{10} が水素原子以外の置換基である場合、 R_{10} が結合する炭素原子の立体配置が (R)、(S) 及び (RS) の何れかである請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 2 7】

請求項 1 記載の誘導体を有効成分として含有することを特徴とする甘味剤又は甘味が付与された食品その他の製品。

更に、甘味剤用の担体又は増量剤を含んでいてもよい。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体並びにこれを有効成分として含有する甘味剤及び甘味が付与された食品等の製品に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、食生活の高度化に伴い特に糖分の摂取過多による肥満及びこれに伴う各種の疾病が問題となっており、砂糖に替わる低カロリー甘味剤の開発が望まれている。現在、広汎に使用されている甘味剤として、安全性と甘味の質の面で優れているアスパルテムがあるが安定性にやや問題が残されている。国際特許WO 94/11391号公開公報には、アスパルテムを構成するアスパラギン酸の窒素原子上にアルキル基を導入した誘導体の甘味倍率が著しく向上することが記載されており、安定性の点でも若干の改善がみられたことが報告されている。この公報に記載されている化合物の中で最も優れているのはアルキル基として3, 3-ジメチルブチル基を導入したN-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルであり、甘味度はシュクロースの10000倍と報告されている(2, 5, 10%のシュクロース溶液と比較)。3, 3-ジメチルブチル基以外に20種類の置換基を導入したアスパルテム誘導体が記載されているが、これらの甘味度は全て2500倍以下と報告されている。アルキル基として3-(置換フェニル)プロピル基を導入した誘導体も記載されており、その中で比較的甘味度が高い誘導体としてN-[N-(3-フェニルプロピル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルが甘味度1500倍、N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルが甘味度2500倍と報告されている。しかしこれらの誘導体の甘味度はN-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの10000倍には及ばない。また、3-フェニルプロピル基の3位に更にメチル基を導入

した構造である置換基、即ち 3-フェニルブチル基をアルキル基として持つ N-[N-[(RS)-3-フェニルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は 1200 倍と報告されており、3 位にメチル基が導入されたことにより、N-[N-(3-フェニルプロピル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルに比べ若干甘味度が低下している。また、N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルのプロピル基の 1 位にメチル基を導入した構造である N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-(RS)-1-メチルプロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は 500 倍と報告されており、1 位にメチル基が導入されたことにより、著しく甘味度が低下している。更に、L-フェニルアラニン メチルエステル部分を他のアミノ酸エステルと置き換えた例として N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-チロシン 1-メチルエステルが記載されているが、この誘導体の甘味度は 4000 倍と報告されている。このような状況下、甘味度に優れた低カロリー甘味剤の開発が求められている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、安全性に優れ、上記 N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルと同等又はこれ以上の甘味度を有する新規 N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体及びこれを有効成分として含有する低カロリー甘味剤等を提供することにある。

【0004】

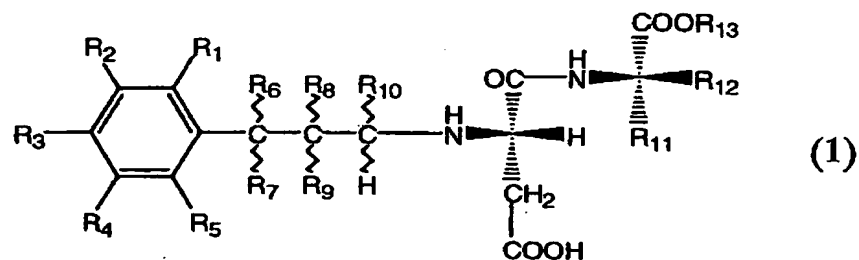
【課題を解決するための手段】

本発明者等は、前記課題を解決すべく、フェニル基上に種々の置換基を有しかつ主鎖上に 1 から 4 個のアルキル置換基を有する、3-フェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体又は (2-フェニルエチル)アルキルケトン誘導体等を用い、還元的アルキル化反応により、アスパルテム及びアス

パルテーム誘導体（アスパルテームのL-フェニルアラニン メチルエステル部分を他のアミノ酸エステルで置き換えた化合物）を構成するアスパラギン酸の窒素原子上に種々の3-（置換フェニル）プロピル基〔例えば3, 3-ジアルキル-3-（置換フェニル）プロピル基、又は（RS）-3-アルキル-3-（置換フェニル）プロピル基等〕を導入した種々の化合物を合成してそれらの甘味度を調べた。その結果、甘味倍率の点で上記国際特許WO94/11391号公開公報に記載の甘味度1200倍と報告されているN-[N-[(RS)-3-フェニルブチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル、甘味度4000倍と報告されているN-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-チロシン 1-メチルエステル等は言うに及ばず、甘味度10000倍と報告されているN-[N-(3, 3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを遙かに上回るものがあり、特に下記一般式（1）で示される化合物が甘味剤として優れていることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。即ち本発明は下記一般式（1）で示されるN-アルキルアスパルチルジペプチド誘導体（塩の形態にあるものを含む。）並びにこれを含有する甘味剤及び食品等の製品に存する。

【0005】

【化2】



【0006】

上記式中、R₁、R₂、R₃、R₄及びR₅はそれぞれ相互に独立していて、水素原子、水酸基、炭素数が1から3のアルコキシ基、炭素数が1から3のアルキル基及び炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基から選ばれる置換基を、

又は R_1 と R_2 とは、若しくは R_2 と R_3 とは一緒になってメチレンジオキシ基を、それぞれ表す。

【0007】

但し、ここで R_1 と R_2 とが、又は R_2 と R_3 とが一緒になってメチレンジオキシ基を表す場合、 R_4 、 R_5 、及び一緒にならない場合の R_1 又は R_3 はそれぞれ相互に独立していて前記それぞれのために指定又は例示される置換基の何れかを表す。

【0008】

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} はそれぞれ相互に独立していて、水素原子及び炭素数が1から3のアルキル基から選ばれる置換基を、又は R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} から選ばれる任意の2つの置換基は一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基を、それぞれ表す。

【0009】

但し、ここで R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} から選ばれる任意の2つが一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基を表す場合、その選ばれた2つ以外の置換基はそれぞれ相互に独立していて前記それぞれのために指定又は例示される置換基の何れかを表す。

【0010】

上記一般式(1)中、波線で表される結合は、一重結合であり、結合の方向に制限はない。

【0011】

R_6 と R_7 とが、若しくは R_8 と R_9 とが異なる置換基を表す場合、又は R_{10} が水素原子以外の置換基を表す場合、 R_6 と R_7 とが結合する炭素原子、 R_8 と R_9 とが結合する炭素原子、及び R_{10} が結合する炭素原子の立体配置には制限がない(例えば、それぞれ独立して(R)、(S)、(RS)等)。

【0012】

R_{11} は水素原子、ベンジル基、p-ヒドロキシベンジル基、シクロヘキシルメチル基、フェニル基、シクロヘキシル基、フェニルエチル基及びシクロヘキシルエチル基から選ばれる置換基を、 R_{12} は水素原子及び炭素数が1から3のアルキ

ル基から選ばれる置換基を、及び R_{13} は炭素数が1から4のアルキル基から選ばれる置換基を、それぞれ表す。

【0013】

但し、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} の全てが同時に水素原子を表す誘導体、 R_6 がメチル基を、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が同時に水素原子を、 R_{11} がベンジル基又はp-ヒドロキシベンジル基を、それぞれ表す誘導体、並びに R_2 がメトキシ基を、 R_3 が水酸基を、 R_{10} がメチル基を、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 が同時に水素原子を、 R_{11} がベンジル基又はp-ヒドロキシベンジル基を、それぞれ表す誘導体は除かれる。

【0014】

【発明の実施の形態】

本発明の新規N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体には上記一般式(1)で示される化合物が含まれ、更にその塩の形態にあるものが含まれる。上記誘導体を構成するアミノ酸のうち、アスパラギン酸はL-体であるが、その他のアミノ酸は、L-体であってもD-体であってもよい。

【0015】

本発明の化合物には、好ましい形態として下記の化合物が含まれる。

【0016】

[1] 上記一般式(1)で示される化合物。

但し、上記一般式(1)において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ相互に独立していて、水素原子(H)、水酸基(OH)、炭素数が1から3のアルコキシ基(OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 等)、炭素数が1から3のアルキル基(CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 等)、炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基($\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 等)から選ばれる置換基、又は R_1 と R_2 とは、若しくは R_2 と R_3 とは一緒になってメチレンジオキシ基(OCH_2O)である。

【0017】

但し、ここで R_1 と R_2 とが、又は R_2 と R_3 とが一緒になってメチレンジオキシ基である場合、 R_4 、 R_5 、及び一緒にならない場合の R_1 又は R_3 はそれぞれ相互

に独立していて前記それぞれのために指定又は例示される置換基の何れかである。

【0018】

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} はそれぞれ相互に独立していて、水素原子及び炭素数が1から3のアルキル基から選ばれる置換基であるか、又は R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} から選ばれる任意の2つの置換基は一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基 (CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 等) である。

【0019】

但し、ここで R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} から選ばれる任意の2つが一緒になって炭素数1から5のアルキレン基である場合、その選ばれた2つ以外の置換基はそれぞれ相互に独立していて前記それぞれのために指定又は例示される置換基である。

【0020】

上記一般式(1)中、波線で表される結合は、一重結合であり、結合の方向に制限はない。

【0021】

R_6 と R_7 とが、若しくは R_8 と R_9 とが異なる置換基である場合、又は R_{10} が水素原子以外の置換基である場合、 R_6 と R_7 とが結合する炭素原子、 R_8 と R_9 とが結合する炭素原子、及び R_{10} が結合する炭素原子の立体配置に制限はなく、(R)、(S)、(RS)等の何れでもよい。

【0022】

R_{11} は水素原子、ベンジル基 ($CH_2C_6H_5$)、p-ヒドロキシベンジル基 ($CH_2C_6H_5-p-OH$)、シクロヘキシルメチル基 ($CH_2C_6H_{11}$)、フェニル基 (C_6H_5)、シクロヘキシル基 (C_6H_{11})、フェニルエチル基 ($CH_2CH_2C_6H_5$) 及びシクロヘキシルエチル基 ($CH_2CH_2C_6H_{11}$) から選ばれる置換基であり、 R_{12} は水素原子及び炭素数が1から3のアルキル基から選ばれる置換基であり、 R_{13} は炭素数が1から4のアルキル基から選ばれる置換基である。

【0023】

但し、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} の全てが同時に水素原子である化合物、R

R_6 がメチル基であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が同時に水素原子であり、 R_{11} がベンジル基又はp-ヒドロキシベンジル基である化合物、並びに R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_{10} がメチル基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 が同時に水素原子であり、 R_{11} がベンジル基又はp-ヒドロキシベンジル基である化合物は除かれる。

【0024】

- [2] R_6 がメチル基である上記[1]記載の化合物。
- [3] R_7 がメチル基である上記[2]記載の化合物。
- [4] R_8 、 R_9 及び R_{10} が水素原子である上記[3]記載の化合物。
- [5] R_{10} がメチル基である上記[1]～[3]記載の化合物。

【0025】

- [6] R_6 と R_7 とが一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基である上記[1]記載の化合物。

【0026】

- [7] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 の全てが水素原子である化合物を除く上記[2]記載の化合物。

【0027】

- [8] R_6 がメチル基であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} が全て水素原子である上記[1]記載の化合物。

【0028】

- [9] R_6 が炭素数2又は3のアルキル基である上記[1]記載の化合物。
- [10] R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} から選ばれる任意の2つが一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基である上記[1]記載の化合物。

【0029】

- [11] R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 が全て水素原子であり、 R_{10} がメチル基であり、 R_2 が水素原子、水酸基、炭素数が2若しくは3のアルコキシ基、炭素数が1から3のアルキル基及び炭素数が2若しくは3のヒドロキシアルキルオキシ基から選ばれる置換基、又は、 R_2 と、 R_1 若しくは R_3 の何れかと一緒になってメチレンジオキシ基である上記[1]記載の化合物。

【0030】

[12] R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 が全て水素原子であり、 R_{10} がメチル基であり、 R_3 が水素原子、炭素数が1から3のアルコキシ基、炭素数が1から3のアルキル基及び炭素数が2若しくは3のヒドロキシアルキルオキシ基から選ばれる置換基、又は、 R_3 と、 R_2 若しくは R_4 の何れかが一緒になってメチレンジオキシ基である上記[1]記載の化合物。

【0031】

[13] R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 が全て水素原子であり、 R_{10} がメチル基であり、 R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_{11} が水素原子、シクロヘキシルメチル基、フェニル基、シクロヘキシル基、フェニルエチル基 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) 及びシクロヘキシルエチル基 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$) から選ばれる置換基である上記[1]記載の化合物。

【0032】

[14] R_6 及び R_7 が水素原子であり、 R_{10} が炭素数が2又は3のアルキル基である上記[1]記載の化合物。

【0033】

[15] R_6 及び R_7 が水素原子であり、 R_8 、 R_9 及び R_{10} から選ばれる任意の2つが一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基である上記[1]記載の化合物。

【0034】

[16] R_6 、 R_7 及び R_{10} が水素原子であり、 R_8 と R_9 のうち少なくとも1つが炭素数が1から3のアルキル基であるか、又は R_8 及び R_9 が一緒になって炭素数が1から5のアルキレン基である上記[1]記載の化合物。

【0035】

[17] R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0036】

[18] R_2 が水酸基であり、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{11}

R_2 が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0037】

[19] R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0038】

[20] R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_5 がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0039】

[21] R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がp-ヒドロキシベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0040】

[22] R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がシクロヘキシルメチル基である上記[1]記載の化合物。

【0041】

[23] R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0042】

[24] R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0043】

[25] R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} が

ベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0044】

[26] R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0045】

[27] R_2 がメチル基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0046】

[28] R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_8 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0047】

[29] R_1 が水酸基であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0048】

[30] R_1 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0049】

[31] R_1 が水酸基であり、 R_3 がメチル基であり、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0050】

[32] R_2 と R_3 とが一緒になってメチレンジオキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0051】

[33] R_2 がメチル基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0052】

[34] R_2 がメチル基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0053】

[35] R_2 が水酸基であり、 R_3 がメチル基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0054】

[36] R_2 がメトキシ基であり、 R_3 が水酸基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 と R_7 とが一緒になってテトラメチレン基であり、 R_{11} がベンジル基であり、 R_{13} がメチル基である上記[1]記載の化合物。

【0055】

[37] R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} が水素原子であり、 R_6 及び R_7 がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基であり、 R_{13} がエチル基である上記[1]記載の化合物。

【0056】

[38] R_2 が水酸基であり、 R_3 がメトキシ基であり、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、及び R_{10} が水素原子であり、 R_6 、 R_7 、 R_{12} 及び R_{13} がメチル基であり、 R_{11} がベンジル基である上記[1]記載の化合物。

【0057】

[39] R_6 が結合する炭素原子の立体配置が(R)、(S)及び(RS)の何れかである上記[17]～[22]及び[27]記載の化合物。

【0058】

[40] R_8 が結合する炭素原子の立体配置が(R)、(S)及び(RS)の何れかである上記[28]記載の化合物。

【0059】

[41] R_{10} が結合する炭素原子の立体配置が(R)、(S)及び(RS)の何れかである上記[1]記載の化合物。

本発明には、好ましい形態として更に以下の発明も含まれる。

【0060】

[42] 本発明の前記誘導体を有効成分として含有する甘味剤、甘味が付与された食品その他の製品。更に、この中に甘味剤用の担体又は増量剤を含んでいてもよい。

【0061】

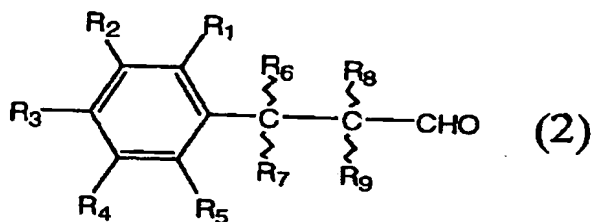
[43] 甘味が要求される製品(飲食品、医薬品、口内衛生品等)に本発明の誘導体を含有させる(混合、添加)甘味付与方法。

【0062】

[44] 下記一般式(2)で示されるアルデヒドと、下記一般式(3)で示されるアスパルテーム誘導体とを、還元的アルキル化の条件下で反応させる工程を含む、 R_{10} が水素原子である上記一般式(1)に示される化合物の製造方法。

【0063】

【化3】



【0064】

但し上記一般式(2)中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9

は上記一般式(1)中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 と同じ意味を表す。

【0065】

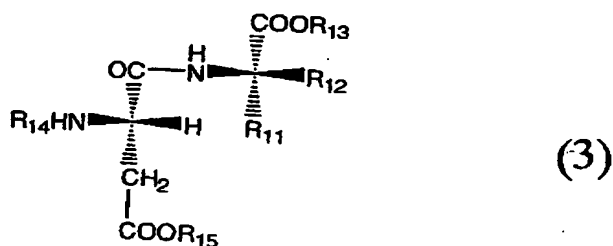
更に上記一般式(2)中、波線で表される結合は、一重結合であり、結合の方向に制限はない。

【0066】

また R_6 と R_7 とが、又は R_8 と R_9 とが同一の置換基でない場合、 R_6 及び R_7 が、又は R_8 及び R_9 が結合する炭素原子の立体配置は特に制限されず、(R)、(S)、及び(RS)等の何れでもよい。

【0067】

【化4】



【0068】

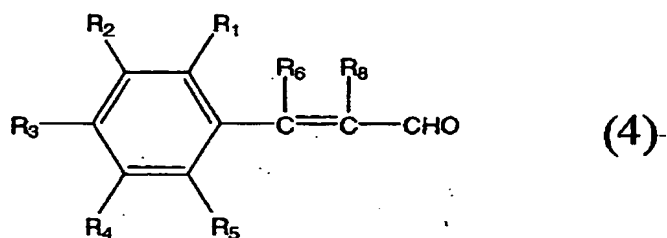
但し上記一般式(3)中、 R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} は上記一般式(1)中の R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} と同じ意味を表し、 R_{14} は水素原子又は当該還元的アルキル化の条件下で水素原子に変換しうる置換基を、 R_{15} は水素原子又はベンジル基若しくは t -ブチル基等のカルボキシル基の保護に用いることのできる置換基を、それぞれ表す。

【0069】

[45] 下記一般式(4)で示されるアルデヒドと、上記一般式(3)で示されるアスパルテーム誘導体とを、還元的アルキル化の条件下で反応させる工程を含む、 R_7 、 R_9 及び R_{10} が水素原子である上記一般式(1)に示される化合物の製造方法。

【0070】

【化5】



【0071】

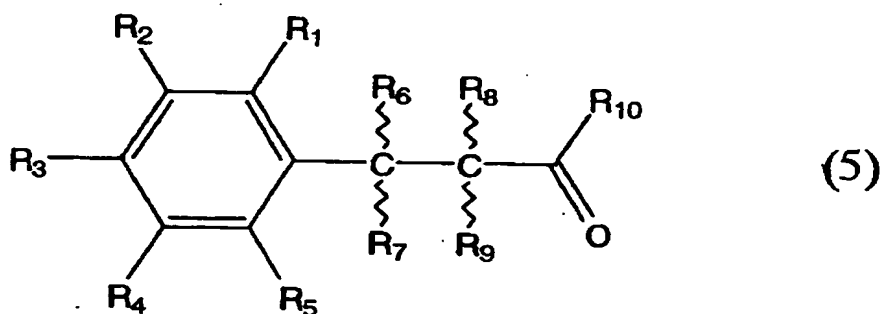
但し上記一般式(4)中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_8 は上記一般式(1)中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_8 と同じ意味を表す。

【0072】

[46] 下記一般式(5)で示されるアルデヒドと、上記一般式(3)で示されるアスパルテム誘導体とを、還元的アルキル化の条件下で反応させる工程を含む、上記一般式(1)に示される化合物の製造方法。

【0073】

【化6】



【0074】

但し、上記一般式(5)中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は上記一般式(1)中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} と同じ意味を表す。

【0075】

更に上記一般式(5)中、波線で表される結合は、一重結合であり、結合の方

向に制限はない。

【0076】

また R_6 と R_7 とが、又は R_8 と R_9 とが同一の置換基でない場合、 R_6 及び R_7 が、又は R_8 及び R_9 が結合する炭素原子の立体配置は特に制限されず、(R)、(S)、及び (RS) 等の何れでもよい。

【0077】

上記 [44]～[46] 記載の製造方法は、当該還元的アルキル化の条件下で反応させる工程を含んでおればよく、更にそれ以外の工程を含むものでもよく、当該還元的アルキル化の条件化で反応させる工程の後に、脱保護のための工程や塩を形成させるための工程等の、それぞれ目的とする化合物を得るための任意の工程を含むものであってもよい。

【0078】

当該還元的アルキル化の条件下で水素原子に変換しうる置換基としては、ベンジルオキシカルボニル基等の通常そのために使用可能な置換基を当該条件に応じて任意に選択することができる。当該還元的アルキル化の条件には、それ自体公知の又は将来開発される適当な還元条件、例えば金属水素化物等を用いる条件等を適宜選択することができる。

【0079】

また本発明には好ましい形態として、上記一般式 (2)、(4) 又は (5) で示されるアルデヒドが水酸基を有するものである場合、その水酸基が適当な保護基 (例えばベンジル基) により保護されたアルデヒドを用いた上記 [44]～[46] 記載の製造方法も含まれる。

【0080】

本発明の誘導体に含まれる本発明の化合物の塩としては例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニアとのアンモニウム塩、リジン、アルギニン等のアミノ酸との塩、塩酸、硫酸等の無機酸との塩、クエン酸、酢酸等の有機酸との塩及びサッカリン (saccharin)、アセスルフェーム (acesulfame)、シクラミン酸 (cyclamic acid)、グリチルリチン酸 (glycy

rrhizic acid) 等の他の甘味剤との塩が挙げられ、これらも前述の通り本発明の誘導体に含まれる。

【0081】

本発明のN-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体はアスパルテーム或いはアスパルテーム誘導体（アスパルテームのL-フェニルアラニンメチルエステル部分を他のアミノ酸エステルで置き換えた化合物）を、フェニル基上に種々の置換基を持ち、なおかつ主鎖上に1から4個のアルキル置換基を持つ3-フェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体或いは（2-フェニルエチル）アルキルケトン誘導体と還元剤（例えば水素／パラジウム炭素触媒）とを用いて還元的にアルキル化することによって容易に合成できる。或いは通常のペプチド合成法（泉屋等 ペプチド合成の基礎と実験：丸善 1985.1.20 発行）に従って得ることができるβ位のカルボン酸に保護基を持つアスパルテーム誘導体（例えばβ-O-ベンジル-α-L-アスパルチル-L-アミノ酸メチルエステル）を、上記3-フェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体或いは（2-フェニルエチル）アルキルケトン誘導体と還元剤（例えばNaB(OAc)₃H）とを用いて還元的にアルキル化（A.F.Abdel-Magidら Tetrahedron Letters, 31, 5595 (1990)）した後に保護基を除去する方法、或いは必要に応じて不飽和結合を還元剤で飽和する方法によって得ることができるが、本発明の化合物の合成法はこれらに限るものではない。上記3-フェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体或いは（2-フェニルエチル）アルキルケトン誘導体の代わりにこれらのアセタール或いはケタール誘導体等が還元的アルキル化の際のアルデヒド或いはケトン成分として用いられ得ることはもちろんである。

【0082】

本発明の誘導体、即ち本発明の化合物及びその塩の形態は、官能試験の結果、砂糖に類似した甘味質で強い甘味を持つことが解った。例えばN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの甘味度は約70000倍（対砂糖）、N-[N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)

—3—メチルブチル]—L— α —アスパルチル]—L—フェニルアラニン 1—メチルエステルの甘味度は約70000倍(対砂糖)、N—[N—[3—(3—ヒドロキシ—4—メチルフェニル)—3—メチルブチル]—L— α —アスパルチル]—L—フェニルアラニン 1—メチルエステルの甘味度は約60000倍(対砂糖)、N—[N—[(RS)—3—(3—ヒドロキシ—4—メトキシフェニル)ブチル]—L— α —アスパルチル]—L—フェニルアラニン 1—メチルエステルの甘味度は約50000倍(対砂糖)であった。また、N—[N—[3—(3—メトキシ—4—ヒドロキシフェニル)—3—メチルブチル]—L— α —アスパルチル]—L—フェニルアラニン 1—メチルエステルのpH=3.0のバッファー中、72.0°Cにおける半減期は34.4時間であり、N—[N—(3,3—ジメチルブチル)—L— α —アスパルチル]—L—フェニルアラニン 1—メチルエステル(同条件で半減期31.4時間)とほぼ同等であった。

また、アスパルテーム、N—[N—(3,3—ジメチルブチル)—L— α —アスパルチル]—L—フェニルアラニン 1—メチルエステル、N—[N—[3—(3—ヒドロキシ—4—メトキシフェニル)—3—メチルブチル]—L— α —アスパルチル]—L—フェニルアラニン 1—メチルエステル、及びN—[N—[3—(4—ヒドロキシフェニル)—3—メチルブチル]—L— α —アスパルチル]—L—フェニルアラニン 1—メチルエステルのpH=3.0のバッファー中、70.0°Cにおける半減期を測定したところ、それぞれ23.5時間、38.3時間、44.5時間及び43.6時間であった。

【0083】

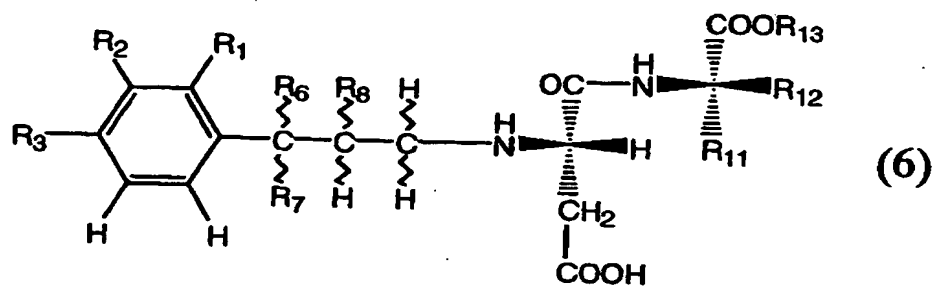
合成したいくつかのN—アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体(下記一般式(6)で示される。)について構造と官能試験の結果を表1に示す。

【0084】

表1の結果から明らかなように、本発明の新規誘導体が甘味度において特に優れていることが理解される。

【0085】

【化 7】



【 0 0 8 6 】

N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体の構造と甘味倍数

【表 1】

化合物										甘味
番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	R ₇	R ₈	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃	倍数 ^{*)}
1	H	H	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	16000
2	H	OH	H	CH ₃	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	12000
3	H	OCH ₃	OH	CH ₃	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	30000
4	H	OH	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	50000
5	H	OCH ₃	OH	CH ₃	H	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -p-OH	H	CH ₃	25000
6	H	OH	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₂ C ₆ H ₁₁	H	CH ₃	40000
7	H	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	25000
8	H	H	OH	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	25000
9	H	OCH ₃	OH	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	40000
10	H	OH	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	70000
11	H	CH ₃	OH	CH ₃	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	50000
12	H	OH	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	5000
13	OH	H	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	8000
14	OH	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	20000
15	OH	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	25000
16	H	OCH ₂ O		CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	30000
17	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	30000
18	H	CH ₃	OH	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	70000
19	H	OH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	60000
20	H	OCH ₃	OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H		CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	30000
21	H	OH	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ CH ₃	15000
22	H	OH	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	40000

*) 4% シュークロース水溶液と比較した値

【0087】

なお、本発明の誘導体（本発明の化合物及びその塩の形態にあるものも含む。）を甘味剤として使用する場合、特別の支障のない限り、他の甘味剤と併用してもよいことはもちろんである。

【0088】

本発明の誘導体を甘味剤として使用する場合、必要により担体及び／又は増量剤を使用してもよく、例えば従来から知られ、又は使用されている甘味剤用の担体、増量剤等を使用することができる。

【0089】

本発明の誘導体は甘味剤又は甘味剤成分として使用することができるが、更に甘味の付与を必要とする食品等の製品、例えば菓子、チューインガム、衛生製品、化粧品、薬品及び人以外の動物用製品等の各種製品の甘味剤として使用することができる。更に、本発明の誘導体を含有し甘味が付与された製品の形態として、また甘味の付与を必要とする当該製品に対する甘味付与方法において本発明の誘導体を使用することができ、その使用方法等については、従来法その他公知の方法に従うことができる。

【0090】

【実施例】

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。なお、本発明の範囲は以下の実施例の範囲に限定されるものではない。

【0091】

なお、NMRスペクトルはVarian Gemini-300 (300MHz) により、MSスペクトルはThermo Quest TSQ700により測定した。

【0092】

(実施例1)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号10) の合成

N-tert-ブトキシカルボニル-β-O-ベンジル-α-L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステル 703 mg (1.45ミリモル) に 4N-HCl/ジオキサン溶液 10 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残滓に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml を加え、酢酸エチル 50 ml で 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮して、β-O-ベンジル-α-L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステル 557 mg (1.45ミリモル) を粘稠な油状物として得た。

【0093】

上記 β-O-ベンジル-α-L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステル 557 mg (1.45ミリモル) をテトラヒドロフラン (THF) 15 ml に溶解し、この溶液を 0℃ に保った。これに、3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒド 432 mg (1.45ミリモル)、酢酸 0.083 ml (1.45ミリモル) 及び NaB(OAc)₃ H₄62 mg (2.18ミリモル) を加え、0℃ で 1 時間、更に室温で 1 夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml を加え、酢酸エチル 50 ml で 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残滓を分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) で精製し、N-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-β-O-ベンジル-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 832 mg (1.25ミリモル) を粘稠な油状物として得た。

【0094】

上記 N-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-β-O-ベンジル-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 832 mg (1.25ミリモル) をメタノール 25 ml と水 2 ml の混合溶媒に溶解し 10% パラジウム炭素 (50% 含水) 350 mg を加えた。これを水素雰囲気下に室温で 3 時間還元した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。付着した臭いを除くために残滓を PTLC で精製

してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 400mg (0.82ミリモル)を固体として得た。

【0095】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.14 (s, 6H), 1.54-1.68 (m, 2H), 2.04-2.22 (m, 3H), 2.24-2.34 (dd, 1H), 2.84-2.94 (dd, 1H), 3.00-3.08 (dd, 1H), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.46-4.55 (m, 1H), 6.60-6.65 (dd, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.10-7.28 (m, 5H), 8.45 (d, 1H), 8.75 (brs, 1H)。

ESI-MS 487.3 (MH^+)

甘味度 (対砂糖) 70000倍

【0096】

(実施例2)

N-[N-[3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号7) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率72.2%で固体として得た。

【0097】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.17 (s, 6H), 1.62-1.72 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 3H), 2.24-2.34 (dd, 1H), 2.84-2.94 (dd, 1H), 2.95-3.07 (dd, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.46-4.54 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.14

- 7. 28 (m, 7H), 8. 43 (d, 1H)。

ESI-MS 471. 3 (MH⁺)

甘味度 (対砂糖) 25000倍

【0098】

(実施例3)

N-[N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号8) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率64. 5%で固体として得た。

【0099】

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 1. 15 (s, 6H), 1. 58-1. 72 (m, 2H), 2. 04-2. 20 (m, 3H), 2. 24-2. 34 (dd, 1H), 2. 85-2. 94 (dd, 1H), 3. 00-3. 08 (dd, 1H), 3. 30-3. 36 (m, 1H), 3. 59 (s, 3H), 4. 46-4. 55 (m, 1H), 6. 67 (d, 2H), 7. 07 (d, 2H), 7. 10-7. 27 (m, 5H), 8. 44 (d, 1H), 9. 15 (brs, 1H)。

ESI-MS 457. 3 (MH⁺)

甘味度 (対砂糖) 25000倍

【0100】

(実施例4)

N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号9) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-3-メ

チルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例 1 と同様にして N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 62.2% で固体として得た。

【0101】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.17 (s, 6H), 1.63-1.72 (m, 2H), 2.08-2.22 (m, 3H), 2.25-2.33 (dd, 1H), 2.86-2.94 (dd, 1H), 3.00-3.08 (dd, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.47-3.55 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.14-7.27 (m, 5H), 8.46 (d, 1H), 8.70 (brs, 1H)。

ESI-MS 487.3 (MH^+)

甘味度 (対砂糖) 40000 倍

【0102】

(実施例 5)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-(α -メチル)フェニルアラニン 1-メチルエステル (表 1 化合物番号 22) の合成

N- α -ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステルの代わりに N- α -ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-(α -メチル)フェニルアラニン メチルエステルを用いる以外は実施例 1 と同様にして N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-(α -メチル)フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 77.2% で固体として得た。

【0103】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.18 (s, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.66-1.76 (m, 2H), 2.18-2.38 (m, 4H), 3

. 00 (d, 1H), 3. 19 (d, 1H), 3. 36-3. 42 (m, 1H),
 , 3. 49 (s, 3H), 3. 72 (s, 3H), 6. 67 (dd, 1H), 6
 . 74 (d, 1H), 6. 80 (d, 1H), 7. 02-7. 06 (m, 2H)
 , 7. 20-7. 30 (m, 3H), 8. 29 (brs, 1H), 8. 75 (b
 rs, 1H)。

ESI-MS 501. 3 (MH⁺)

甘味度 (対砂糖) 40000倍

【0104】

(実施例6)

N-[N-[3-(2-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L-α-
 アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番
 号13) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアル
 デヒドの代わりに3-(2-ベンジルオキシフェニル)-3-メチルブチルアル
 デヒドを用いる以外は実施例1と同様にしてN-[N-[3-(2-ヒドロキシ
 フェニル)-3-メチルブチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラ
 ニン 1-メチルエステルを総収率64. 5%で固体として得た。

【0105】

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 1. 26 (s, 6H), 1. 84-2. 3
 0 (m, 6H), 2. 88 (dd, 1H), 3. 02 (dd, 1H), 3. 32
 -3. 38 (m, 1H), 3. 59 (s, 3H), 4. 45-4. 54 (m, 1
 H), 6. 68-6. 78 (m, 3H), 6. 96-7. 06 (m, 2H), 7
 . 12-7. 30 (m, 5H), 8. 50 (d, 1H), 9. 30 (brs, 1
 H)。

ESI-MS 457. 4 (MH⁺)

甘味度 (対砂糖) 8000倍

【0106】

(実施例7)

N-[N-[3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチ

ル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステル (表 1 化合物番号 14) の合成

3 - (3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - メチルブチルアルデヒドの代わりに 3 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例 1 と同様にして N - [N - [3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - メチルブチル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルを総収率 44.1% で固体として得た。

【0107】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.22 (s, 6H), 1.82-2.20 (m, 5H), 2.26 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.46-4.53 (m, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.14-7.26 (m, 5H), 8.52 (d, 1H), 9.40 (brs, 1H)。

ESI-MS 487.3 (MH^+)

甘味度 (対砂糖) 20000 倍

【0108】

(実施例 8)

N - [N - [3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル) - 3 - メチルブチル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステル (表 1 化合物番号 15) の合成

3 - (3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - メチルブチルアルデヒドの代わりに 3 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - メチルフェニル) - 3 - メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例 1 と同様にして N - [N - [3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル) - 3 - メチルブチル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルを総収率 45.1% で固体として得た。

【0109】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1. 2 3 (s, 6 H), 1. 8 2-2. 2 0 (m, 5 H), 2. 1 4 (s, 3 H), 2. 2 5 (dd, 1 H), 2. 8 8 (dd, 1 H), 3. 0 1 (dd, 1 H), 3. 3 3-3. 3 9 (m, 1 H), 3. 5 8 (s, 3 H), 4. 4 6-4. 5 4 (m, 1 H), 6. 5 1 (d, 1 H), 6. 8 7 (s, 1 H), 6. 9 0 (d, 1 H), 7. 1 0-7. 2 3 (m, 5 H), 8. 5 1 (d, 1 H), 9. 2 0 (br s, 1 H)。

ESI-MS 4 7 1. 2 (MH^+)

甘味度 (対砂糖) 2 5 0 0 0 倍

【0 1 1 0】

(実施例 9)

N-[N-[3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表 1 化合物番号 1 6) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに 3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例 1 と同様にして N-[N-[3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 6 9. 7 % で固体として得た。

【0 1 1 1】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1. 1 6 (s, 6 H), 1. 6 0-1. 7 0 (m, 2 H), 2. 0 5-2. 2 0 (m, 3 H), 2. 2 7 (dd, 1 H), 2. 8 9 (dd, 1 H), 3. 0 3 (dd, 1 H), 3. 3 1-3. 3 5 (m, 1 H), 3. 5 9 (s, 3 H), 4. 4 6-4. 5 4 (m, 1 H), 5. 9 4 (s, 2 H), 6. 7 2 (dd, 1 H), 6. 7 9 (d, 1 H), 6. 8 8 (d, 1 H), 7. 1 5-7. 2 8 (m, 5 H), 8. 4 4 (d, 1 H)。

ESI-MS 4 8 5. 4 (MH^+)

甘味度 (対砂糖) 3 0 0 0 0 倍

【0 1 1 2】

(実施例 10)

N-[N-[3-(3-メチル-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表 1 化合物番号 17) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに 3-(3-メチル-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例 1 と同様にして N-[N-[3-(3-メチル-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 66.0% で固体として得た。

【0113】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.16 (s, 6H), 1.63-1.72 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08-2.20 (m, 3H), 2.25-2.32 (dd, 1H), 2.85-2.95 (dd, 1H), 3.00-3.06 (dd, 1H), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.47-4.55 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 5H), 8.44-8.47 (d, 1H)。

ESI-MS 485.5 (MH^+)

甘味度 (対砂糖) 30000 倍

【0114】

(実施例 11)

N-[N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表 1 化合物番号 18) の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに 3-(3-メチル-4-ベンジルオキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は実施例 1 と同様にして N-[N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパル

チル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 63.2% で固体として得た。

【0115】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.14 (s, 6H), 1.59-1.68 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.09-2.18 (m, 3H), 2.25 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.46-4.54 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.14-6.73 (m, 5H), 8.46 (d, 1H), 9.01 (br s, 1H)。

ESI-MS 471.4 (MH^+)

甘味度 (対砂糖) 70000 倍

【0116】

(実施例 12)

N-[N-[2-[1-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)シクロペンチル]エチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル(表 1 化合物番号 20)の合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに 2-[1-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)シクロペンチル]アセトアルデヒドを用いる以外は実施例 1 と同様にして N-[N-[2-[1-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)シクロペンチル]エチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 68.4% で固体として得た。

【0117】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.48-1.82 (m, 10H), 2.00-2.16 (m, 3H), 2.24 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.45-4.53 (m, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.14-

7. 28 (m, 5H), 8. 44 (d, 1H), 8. 70 (b r s, 1H)。

ESI-MS 513. 4 (MH⁺)

甘味度 (対砂糖) 30000 倍

【0118】

(実施例 13)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-エチルエステル (表 1 化合物番号 21) の合成

N- ϵ -ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステルの代わりにN- ϵ -ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン エチルエステルを用いる以外は実施例 1 と同様にしてN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-エチルエステルを総収率 56. 1% で固体として得た。

【0119】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 09-1. 13 (m, 9H), 1. 58-1. 67 (m, 2H), 2. 08-2. 37 (m, 4H), 2. 86-2. 93 (dd, 1H), 2. 99-3. 06 (dd, 1H), 3. 32-3. 37 (m, 1H), 3. 71 (s, 3H), 4. 00-4. 07 (m, 2H), 4. 44-4. 51 (m, 1H), 6. 62-6. 65 (d, 1H), 6. 74-6. 81 (m, 2H), 7. 15-7. 27 (m, 5H), 8. 46 (d, 1H), 8. 78 (b r s, 1H)。

ESI-MS 501. 3 (MH⁺)

甘味度 (対砂糖) 15000 倍

【0120】

(実施例 14)

N-[N-[(RS)-3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表 1 化合物番号 3) の合成

実施例 1 と同様にして得た β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 419 mg (1.09 ミリモル) を THF 10 ml に溶解し、この溶液を 0℃ に保った。これに、3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナール 308 mg (1.09 ミリモル)、酢酸 0.062 ml (1.09 ミリモル) 及び NaB(OAc)_3 345 mg (1.63 ミリモル) を加え、0℃ で 1 時間、更に室温で 1 夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml を加え、酢酸エチル 30 ml で 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残滓を分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) で精製し、N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテニル]- β -O-ベンジル-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 534 mg (0.82 ミリモル) を粘稠な油状物として得た。

【0121】

上記 N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテニル]- β -O-ベンジル-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 534 mg (0.82 ミリモル) をメタノール 20 ml と水 1 ml の混合溶媒に溶解し 10% パラジウム炭素 (50% 含水) 200 mg を加えた。これを水素雰囲気下に室温で 3 時間還元した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。付着した臭いを除くために残滓を PTLC で精製して N-[N-[(RS)-3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 269 mg (0.57 ミリモル) を固体として得た。

【0122】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.10 (2d, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 2.10-2.40 (m, 4H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.03-3.09 (dd, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.60 (s, 1.5H), 3.61 (s, 1.5H), 3.74 (s, 1.5H), 3.75 (s, 1.5H), 4.

5.0-4.60 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.67 (d, 1H),
6.72 (s, 1H), 7.15-7.30 (m, 5H), 8.50 (br d,
1H), 8.70 (br s, 1H)。

ESI-MS 473.3 (MH⁺)

甘味度 (対砂糖) 30000倍

【0123】

(実施例 15)

N-[N-[(RS)-3-(4-メトキシフェニル)ブチル]-L-α-アスパ
ルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号1
) の合成

3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナールの代わ
りに3-(4-メトキシフェニル)-2-ブテナールを用いる以外は実施例14
と同様にしてN-[N-[(RS)-3-(4-メトキシフェニル)ブチル]-
L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率
37.3%で固体として得た。

【0124】

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 1.09 (d, 1.5H), 1.11 (d
, 1.5H), 1.54 (m, 2H), 2.17-2.23 (m, 3H), 2.
28-2.38 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.85-2.95 (m
, 1H), 3.02-3.10 (dd, 1H), 3.60 (s, 1.5H), 3
.61 (s, 1.5H), 3.70 (s, 3H), 4.54 (m, 1H), 6.
83 ((d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.18-7.28 (m, 5H)
。

ESI-MS 457.3 (MH⁺)

甘味度 (対砂糖) 16000倍

【0125】

(実施例 16)

N-[N-[(RS)-3-(3-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L-α-ア
スパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号

2) の合成

3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナールの代わりに3-(3-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナールを用いる以外は実施例14と同様にしてN-[N-[(RS)-3-(3-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率31.1%で固体として得た。

【0126】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.09 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 3H), 2.26-2.34 (dd, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 1H), 3.01-3.10 (dd, 1H), 3.60 (s, 1.5H), 3.61 (s, 1.5H), 4.53 (m, 1H), 6.55-6.62 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (brs, 1H)。

ESI-MS 443.2 (MH^+)

甘味度 (対砂糖) 12000倍

【0127】

(実施例17)

N-[N-[(RS)-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号4) の合成

3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナールの代わりに3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ブテナールを用いる以外は実施例14と同様にしてN-[N-[(RS)-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率38.8%で固体として得た。

【0128】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.08 (m, 3H), 1.53 (m, 2H), 2.13-2.21 (m, 3H), 2.28 (dd, 1H), 2.56 (

m, 1H), 2.86-3.00 (m, 1H), 3.02-3.12 (dd, 1H), 3.29-3.40 (m, 1H), 3.60 (s, 1.5H), 3.61 (s, 1.5H), 3.71 (s, 3H), 4.53 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.15-7.26 (m, 5H), 8.46 (m, 1H), 8.75 (brs, 1H)。

ESI-MS 473.3 (MH⁺)

甘味度 (対砂糖) 50000倍

【0129】

(実施例 18)

N-[N-[3-((RS)-3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) ブチル]-L- α -アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号6) の合成

N-tert-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステルの代わりにN-tert-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-3-シクロヘキシル-L-アラニン メチルエステルを、3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナールの代わりに3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ブテナールを用いる以外は実施例14と同様にしてN-[N-[(RS)-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) ブチル]-L- α -アスパルチル]-3-シクロヘキシル-L-アラニン 1-メチルエステルを総収率41.7%で固体として得た。

【0130】

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 0.75-1.34 (m, 5H), 1.11 (d, 3H), 1.50-1.70 (m, 10H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 1H), 3.27-3.36 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 6.53-6.60 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.80 (brs, 1H)。

ESI-MS 479.4 (MH^+)

甘味度 (対砂糖) 40000倍

【0131】

(実施例 19)

N-[N-[(RS)-3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-チロシン 1-メチルエステル (表1 化合物番号5) の合成

N-tert-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン メチルエステルの代わりにN-tert-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-チロシン メチルエステルを用いる以外は実施例 14 と同様にしてN-[N-[(RS)-3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-チロシン 1-メチルエステルを総収率 37.5% で固体として得た。

【0132】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.10 (d, 3H), 1.55 (m, 2H), 2.16-2.41 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 1H), 2.85-2.95 (dd, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.43 (m, 1H), 6.53-6.75 (m, 5H), 6.96 (d, 2H), 8.49 (brd, 1H), 8.75 (brs, 1H), 9.80 (brs, 1H)。

ESI-MS 489.3 (MH^+)

甘味度 (対砂糖) 25000倍

【0133】

(実施例 20)

N-[N-[(RS)-3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表1 化合物番号11) の合成

3-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナールの代わりに3-(3-メチル-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブテナールを用い

る以外は実施例 14 と同様にして N- [N- [(RS) - 3- (3-メチル-4-ヒドロキシフェニル) プロピル] - L- α -アスパルチル] - L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 19.7% で固体として得た。

【0134】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.06-1.09 (m, 3H), 1.49-1.54 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.11-2.20 (m, 3H), 2.17-2.33 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.05-3.09 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.50-4.55 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.16-7.28 (m, 5H), 8.47-8.50 (m, 1H), 9.02 (brs, 1H)。

ESI-MS 457.2 (MH^+)

甘味度 (対砂糖) 50000 倍

【0135】

(実施例 21)

N- [N- [3- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) - (RS) - 2-メチルプロピル] - L- α -アスパルチル] - L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表 1 化合物番号 12) の合成

3- (3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル) - 2-ブテナールの代わりに 3- (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) - 2-メチル-2-プロパナールを用いる以外は実施例 14 と同様にして N- [N- [3- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) - (RS) - 2-メチルプロピル] - L- α -アスパルチル] - L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 45.6% で固体として得た。

【0136】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0.68-0.85 (m, 3H), 1.65-1.82 (m, 1H), 2.08-2.37 (m, 2H), 2.27-2.30 (d, 4H), 2.94-3.10 (m, 2H), 3.43-3.45 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.48-4.59

(m, 1H), 6.49-6.59 (m, 2H), 6.77-6.80 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 5H), 8.57-8.58 (m, 1H), 8.92 (brs, 1H)。

ESI-MS 473.4 (MH⁺)

甘味度 (対砂糖) 5000倍

【0137】

(実施例 22)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-3-メチルブチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (表 1 化合物番号 19) の合成

3-[(3-ベンジルオキシ-4-メチル) フェニル] -3-メチルブチルアルデヒド 274 mg (0.97 ミリモル)、アスパルテーム 353 mg (1.2 ミリモル) 及び 10%パラジウム炭素 (50%含水) 100 mg をメタノール 7 ml に加え、これを水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残滓を分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) で精製して N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-3-メチルブチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 299 mg (0.64 ミリモル, 65.5%) を固体として得た。

【0138】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.14 (s, 6H), 1.58-1.70 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.07-2.42 (m, 4H), 2.89 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.46-4.54 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.15-7.30 (m, 5H), 8.46 (brs, 1H), 9.08 (brs, 1H)。

ESI-MS 471.3 (MH⁺)

甘味度 (対砂糖) 60000倍

【0139】

【発明の効果】

本発明の新規N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体は、低カロリーで、従来の甘味剤と比較して特に甘味度に優れた性質を有する。本発明により甘味剤として優れた性質を有する新規化学物質を提供することができる。従って、この新規誘導体を甘味剤として使用できる外に、甘味を要求する飲料、食品等の製品に甘味を付与することも可能である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

従来品と比較して特に甘味度に優れた低カロリー物質を提供する。

【解決手段】

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル等の新規N-アルキルアスパルチルジペプチドエステル誘導体（塩の形態にあるものを含む。）を上記課題を解決した優れた甘味剤として使用することができ、故にこれを含有する甘味剤や食品等の提供を可能とする。

【選択図】

なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000066]

1. 変更年月日 1991年 7月 2日
[変更理由] 住所変更
住 所 東京都中央区京橋1丁目15番1号
氏 名 味の素株式会社